

氏名・（本籍）	卞 卡 （中華人民共和国）
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	医博第 76 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 24 日
学 位 論 文 題 目	Characteristic actions of cerebroarterial vasodilator agents (脳動脈における血管拡張薬作用の特性)
	1. Reoxygenation and Calcium-Induced Cerebroarterial Contractions as Affected by Vasodilator Agents 再酸素化およびカルシウムによる脳動脈収縮に対する血管拡張薬の影響
	2. Vasodilator Actions of Flunarizine in Isolated Dog Cerebral and Extracerebral Arteries (摘出犬脳および末梢動脈における flunarizine の血管拡張作用)

審 査 委 員	主査 教授	半 田 譲 二
	副査 教授	戸 田 昇
	副査 教授	木之下 正 彦

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

細胞膜の脱分極に際して細胞内に導入される  $\text{Ca}^{2+}$  の流れを抑制し、収縮に利用される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  量を減少することで収縮を抑制する  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬の作用は血管の種類によって異なる。とくに、脳動脈に対する収縮抑制ないし血管拡張作用が強いことから、脳循環障害の治療への応用に期待がもたれている。長時間虚血に陥った脳を再灌流すると、その流域の脳細胞に著しい障害の引き起こされることが多数の実験で明らかにされている。再灌流による急激な再酸素化(reoxygenation)は脳細胞や脳動脈平滑筋に過度の  $\text{Ca}^{2+}$  流入をもたらす、障害の原因になると考えられている。今回は、摘出イヌ脳動脈を窒素ガス通気により低酸素下においたのち、酸素ガスに戻すことによって、hypoxia 及び reoxygenation の動脈収縮性に及ぼす影響を検討するとともに、化学構造の異なる三種類の  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬とそのほかの重要な血管拡張薬の脳動脈収縮に対する拮抗作用について比較検討し、それらの薬理作用特性を明らかにすることを目的とした。

## 〔方 法〕

雑種成犬の脳底動脈、中大脳動脈および腸間膜動脈よりラセン状条片標本を作製し、その等尺性張力変化を記録した。まず、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>ガス(酸素ガス)を通気した栄養液中で、prostaglandin (PG) F<sub>2α</sub> 10<sup>-5</sup> M の収縮を観察したのち、洗浄した標本をCa<sup>2+</sup>除去栄養液に60分間浸漬し、酸素ガスから95%N<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>ガス(窒素ガス)に置換することで低酸素状態に40分間置いた。各種処置薬はPGF<sub>2α</sub>投与20分前に投与し、無処置群をコントロールとした。Ca<sup>2+</sup>を通常の濃度(2.2 mM)に戻し、収縮を引き起こした。Ca<sup>2+</sup>収縮の安定したところで、窒素ガスを酸素ガスに戻し、その収縮を記録した。

## 〔結 果〕

hypoxiaによって、PGF<sub>2α</sub>によるCa<sup>2+</sup>除去液中での脳動脈の収縮は軽度抑制されたに過ぎなかった。PGF<sub>2α</sub>処置後Ca<sup>2+</sup>添加によって引き起こされる収縮はhypoxiaによって中等度に抑制された。低酸素下、Ca<sup>2+</sup>除去液中でのPGF<sub>2α</sub>収縮(A)、PGF<sub>2α</sub>存在下Ca<sup>2+</sup>を添加して得られるphasicな収縮(B)とtonicな収縮(C)、およびreoxygenationによって生じる収縮(D)に対して、各種血管拡張薬の作用を比較した。各薬物の投与量として、正常酸素ガス通気栄養液中でPGF<sub>2α</sub> 10<sup>-5</sup> Mの収縮を約50%抑制する濃度を選んだ。benzodiazepine系のdiltiazem、diphenylpiperazine系のflunarizineとdihydropyridine系のfelodipineの三種のCa<sup>2+</sup>拮抗薬は、いずれもAにはまったく影響せず、Bを強く抑制し、CとDを中等度抑制した。ただ、felodipine収縮抑制の力価はdiltiazemやflunarizineの約250倍高かった。flunarizineのB、C、Dに対する抑制作用は、腸間膜動脈に比べて脳動脈において10倍も強かった。PGI<sub>2</sub>の安定な化合物であるTRK-100とPGI<sub>2</sub> methylesterは、A、Bを中等度、Cを軽度抑制し、Dを著明に抑制した。nitroglycerinの前処置は、A、B、Cをほぼ同程度に抑制したが、Dをまったく抑制しなかった。

## 〔考 察〕

hypoxiaは、PGF<sub>2α</sub>受容体刺激に関連したCa<sup>2+</sup>流入を明らかに抑制するが、Ca<sup>2+</sup>storeからのCa<sup>2+</sup>遊離に対する抑制作用は極めて弱いと考えられる。reoxygenationによって生じる収縮は、主として細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入にもとづくようである。

A、B、CおよびD収縮に対する作用から考えて、Ca<sup>2+</sup>拮抗薬は細胞内Ca<sup>2+</sup>遊離に影響せず、PGF<sub>2α</sub>受容体刺激とreoxygenationによるCa<sup>2+</sup>の細胞内流入を強く抑制するようである。これらの作用は、末梢動脈より脳動脈に強い傾向がある。PGI<sub>2</sub>の血管拡張作用には細胞内cyclic AMPの増加が関与すると考えられているが、本薬物は細胞内Ca<sup>2+</sup>遊離を抑制し、reoxygenationによるCa<sup>2+</sup>流入を強く抑制する特徴を示した。一方、細胞内cyclic GMPによってmediateされると考えられているnitroglycerinは、細胞内Ca<sup>2+</sup>遊離およびPGF<sub>2α</sub>によるCa<sup>2+</sup>流入を著明に抑制するが、reoxygenationによるCa<sup>2+</sup>流入に影響しないようである。脳血管拡張薬は

異なった脳動脈収縮抑制特性を示すことが明らかとなった。これらの情報が、虚血後再灌流による脳循環障害の薬物治療を考える一助になればと期待している。

#### 〔結 論〕

- 1) reoxygenation による脳動脈の収縮は主として細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入にもとづくものと考えられる。
- 2)  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬、nitroglycerin および  $\text{PGI}_2$  とその誘導体は異なった特徴ある脳動脈収縮抑制作用を示すことが明らかとなった。

#### 学位論文審査の結果の要旨

長時間虚血状態においた脳に血行を再開すると脳動脈の血管抵抗が増加、脳血流が低下して、脳の虚血性病変をかえて増悪する場合のあることが知られており、これは急速な reoxygenation によって神経細胞や脳血管平滑筋に過度の  $\text{Ca}^{2+}$  流入が引き起こされる結果であろうと考えられている。今回の実験では、摘出イヌ脳動脈を低酸素下に置き、reoxygenation に際して引き起こされる収縮に  $\text{Ca}^{2+}$  がどの様に関与するかを検討し、収縮の各 component に対して化学構造の異なる 3 種類の  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬と、重要な血管拡張薬である prostaglandin (PG)  $\text{I}_2$  および nitroglycerin がどの様な影響を及ぼすかを比較した。

脳動脈のラセン状条片標本を酸素で飽和した栄養液中に懸垂し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  による収縮の等尺性張力変化を観察したのち、標本を  $\text{Ca}^{2+}$ -free、酸素を除いた栄養液に浸漬し、再び  $\text{PGF}_{2\alpha}$  を投与すると弱い収縮が出現した。細胞膜ないし筋小胞体より遊離された  $\text{Ca}^{2+}$  によるこの収縮は、 $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬の処置によって影響を受けなかったが、 $\text{PGI}_2$  および nitroglycerin によって有意に抑制された。 $\text{PGF}_{2\alpha}$  による収縮が安定した所に  $\text{Ca}^{2+}$  を加えた際の  $\text{Ca}^{2+}$  流入によって得られる収縮は、これら全ての薬物によって有意に抑制された。anoxia 状態に酸素を添加することによって得られる収縮は主として  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入によって引き起こされるものであるが、この収縮は  $\text{PGI}_2$  によって強く抑制され、 $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬によって中等度抑制されたが、nitroglycerin によっては影響は受けなかった。

以上の成績は、脳動脈の薬物受容体刺激によって細胞膜や筋小胞体より遊離される  $\text{Ca}^{2+}$ 、受容体刺激によって開かれる  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを介する  $\text{Ca}^{2+}$  流入、及び reoxygenation による細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入の 3 つの component が  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗薬、 $\text{PGI}_2$ 、nitroglycerin によって異なった程度に抑制されることを初めて示した興味あるもので、脳虚血患者の薬物治療を考える上にも有用な情報を提供し、学位論文として価値あるものと認める。